

50

Int. Cl. 2:

53 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



C 07 J 1/00

C 07 J 21/00

DE 27 57 157 A 1

10

Offenlegungsschrift 27 57 157

20

Aktenzeichen:

P 27 57 157.9-42

25

Anmeldetag:

19. 12. 77

30

Offenlegungstag:

21. 6. 79

35

Unionspriorität:



40

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von 16 α -alkylierten Steroiden

45

Anmelder: Schering AG, 1000 Berlin und 4619 Bergkamen

50

Erfinder: Neef, Günter, Dr.; Eder, Ulrich, Dr.; Haffer, Gregor, Dr.; Sauer, Gerhard, Dr.; Nickolson, Robert, Dr.; 1000 Berlin

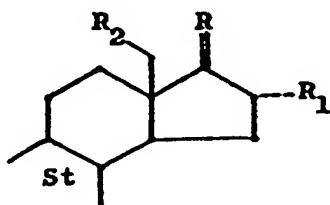
Prüfungsantrag gem. § 28b PatG ist gestellt

DE 27 57 157 A 1

2757157

Patentanspruch

**Verfahren zur Herstellung von 16 α -alkylierten Steroiden
der allgemeinen Formel**



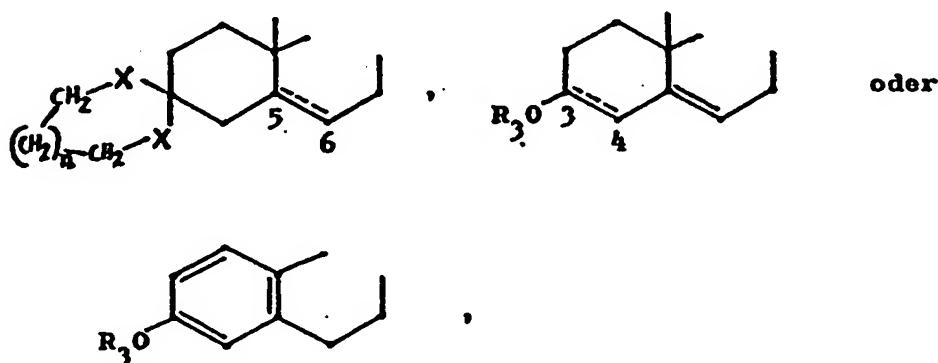
worin

R für Sauerstoff oder Wasserstoff und Hydroxy,

R₁ für einen gegebenenfalls substituierten Alkylrest mit
bis zu 8 C-Atomen,

R₂ für Wasserstoff oder Methyl

und St für



- 2 -

909825/0552

Formular-Nr.: 1552

Vorstand: Dr. Herbert Asmis - Dr. Christian Brüne - Hans-Jürgen Hammann
Dr. Heinz Hanse - Karl Otto Mittelstaedt - Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenberg 10 HRB 200 u. AG Kamen HRB 0001

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1173-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 211/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Französischer Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00
34 FRG 97 33732.

2757157

worin

X für Sauerstoff oder Schwefel,

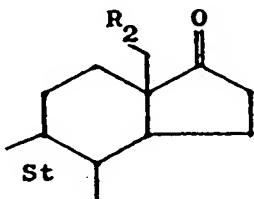
 $C_3=C_4$ und $C_5=C_6$ für eine CC-Einfach- oder
CC-Doppelbindung,

n für 0 oder 1 und

R₃ für Methyl, Äthyl, Tetrahydropyranyl und Methoxy-
methyl stehen,

dadurch gekennzeichnet,

daß man 17-Ketosteroide der allgemeinen Formel



worin R₂ und St die oben angegebene Bedeutung haben,
mit Dimethylhydrazin in Gegenwart eines wasserentziehenden
Mittels, vorzugsweise o-Ameisensäuretrialkylester, in einem
protischen oder aprotischen Lösungsmittel bei Temperaturen
oberhalb Raumtemperatur umgesetzt und das so erhaltene 17-
Keto-N,N-dimethylhydrazon bei Temperaturen von -80 °C bis
Raumtemperatur mit Alkalimetall-Basen in einem aprotischen
Lösungsmittel, vorzugsweise Tetrahydrofuran, behandelt,
anschließend mit einem Alkylhalogenid der Formel R₁Y,

- 3 -

909825/0552

Vorstand: Dr. Herbert Asmis - Dr. Christian Bruhn - Hans-Jürgen Hammann

Dr. Heinz Haase - Karl Otto Mittelstaedt - Dr. Horst Witzel

Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen

Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen

Handelsregister: AG Charlottenburg 10 HRB 263 v. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11

Postcheck Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10

Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 02, Bankleitzahl 100 410 63

Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00

Berlin-Maerz-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,

Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 212 09

54 MM IV 3570

2757157

worin R₁ die oben angegebene Bedeutung hat und Y für Chlor, Brom oder Jod steht, reagieren lässt und das so erhaltene 16α-Alkyl-17-keto-N,N-dimethylhydrazon nach an sich bekannten Methoden in wässriger Phase spaltet und gegebenenfalls die in 3-Stellung befindliche Schutzgruppe abspaltet, wobei gegebenenfalls zuvor die 17-Ketogruppe zur Hydroxygruppe in an sich bekannter Weise reduziert wird.

- 4 -

909825/0552

SCHERING AG
Gewerblicher Rechtsschutz

4

2757157

Verfahren zur Herstellung von 16 α -alkylierten
Steroiden

909825/0552

Vorstand: Dr. Herbert Asmis - Dr. Christian Bruhn - Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Hennze - Karl Otto Mittelstorscheid - Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 10 HRB 263 v. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 63 - Postfach 63 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1173-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 7000 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5000, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

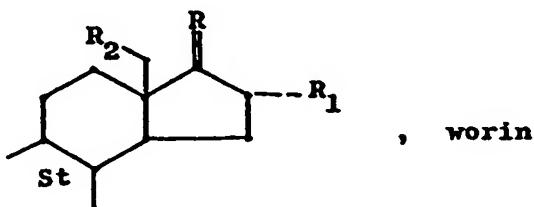
SA 74 IV 2578

- K -

5

2757157

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von
16 α -alkylierten 17-Ketosteroiden der allgemeinen Formel

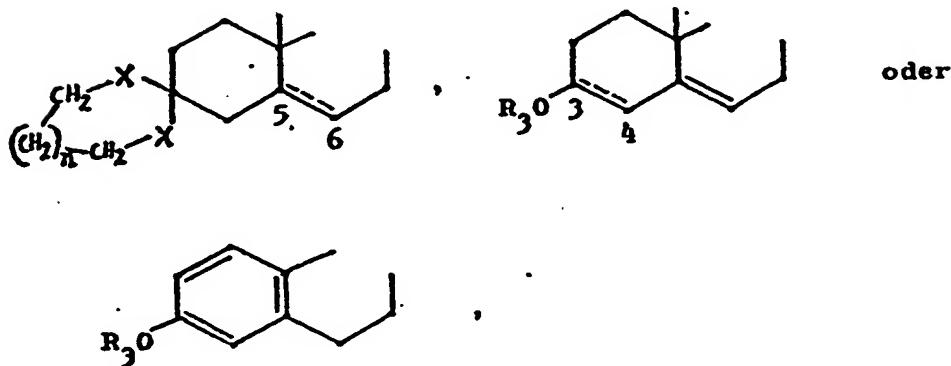


, worin

R für Sauerstoff oder Wasserstoff und Hydroxy,

R₁ für einen gegebenenfalls substituierten Alkylrest mit
bis zu 8 C-Atomen,R₂ für Wasserstoff oder Methyl

und St für



- 5 -

909825/0552

2757157

worin

X für Sauerstoff oder Schwefel,

$\text{C}_3 == \text{C}_4$ und $\text{C}_5 == \text{C}_6$ für eine CC-Einfach- oder
CC-Doppelbindung,

n für 0 oder 1 und

R_3 für Methyl, Äthyl, Tetrahydropyranyl und Methoxy-
methyl stehen.

Bekannterweise ist die stereoselektive Synthese von 16α -Alkylsteroiden durch direkte Alkylierung von 17-Ketoenolaten dadurch erschwert, daß das thermodynamische Gleichgewicht für Alkylsubstituenten weitgehend auf der Seite der 16β -Alkylderivate liegt (A. Bowers, P.G. Holton, E. Necoechea, and F.A. Kincl, Steroids 1961, 4057). Die Gewinnung der α -Isomeren ist nur durch verlustreiche, fraktionierte Kristallisation oder Chromatographic möglich (DT 1 543 266). Zusätzlich tritt bei der basenkatalysierten Alkylierung von 17-Ketoenolaten in erheblichem Umfang Dialkylierung auf.

Ein weiteres bekanntes Verfahren zur stereoselektiven Einführung von 16α -Alkylsubstituenten setzt als Ausgangsmaterial 16-Oxosteroide voraus, die als solche schwer zugänglich sind und deren Überführung in die entsprechenden 16α -Alkyl-17-oxo-

- 6 -

909825/0552

Vorstand: Dr. Herbert Asmis · Dr. Christian Brünn · Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Hanse · Karl Otto Mittelkenscheid · Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 61 IHRD 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 85 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5002, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

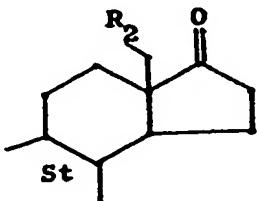
SA FM IV 35718

2757157

steroide eine Reihe aufwendiger Stufen erfordert (z.B.: G. Goto,
K. Yoshioka, K. Hiraga and T. Miki, Chem. Pharm. Bull. 25,
1295 (1977).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein Verfahren zur selektiven Einführung einer 16α -Alkylgruppe in 17-Keto-sterioide der Androstan- und Östranreihe bereitzustellen.

Die erfindungsgemäße Aufgabe wird dadurch gelöst, daß man 17-Ketosteroide der allgemeinen Formel



worin

R_2 und St die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Dimethylhydrazin in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, vorzugsweise o-Ameisensäuretrialkylester, in einem protischen oder aprotischen Lösungsmittel bei Temperaturen oberhalb Raumtemperatur umgesetzt und das so erhaltene 17-Keto-N,N-dimethylhydrazone bei Temperaturen von -80°C bis Raumtemperatur mit Alkalimetall-Basen in einem aprotischen Lösungsmittel, vorzugsweise Tetrahydrofuran, behandelt, anschließend mit einem Alkylhalogenid der Formel R_1Y ,

909825/0552

- 7 -

Vorstand: Dr. Herbert Asmus - Dr. Christian Brönn - Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Hansee - Karl Otto Mittelstaedt - Dr. Horst Winkel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 50 HRF 200 u. AG Kamen HRF 0001

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7000 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5000, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-302, Bankleitzahl 100 202 00

Seite 17 von 2072

2757157

worin R_1 die oben angegebene Bedeutung hat und Y für Chlor, Brom oder Jod steht, reagieren lässt und das so erhaltene 16 α -Alkyl-17-keto-N,N-dimethylhydrazone nach an sich bekannten Methoden in wässriger Phase spaltet und gegebenenfalls die in 3-Stellung befindliche Schutzgruppe abspaltet, wobei gegebenenfalls zuvor die 17-Ketogruppe zur Hydroxygruppe in an sich bekannter Weise reduziert wird.

Die erfindungsgemäß eingeführte Alkylgruppe R_1 kann sowohl unsubstituiert als auch in an sich bekannter Weise substituiert sein. Unsubstituierte Alkylgruppen sind beispielsweise die Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl-, tert.-Butyl-, n-Pentylgruppe, 2-Methylbutyl-, 2,2-Dimethylbutyl- und die Hexylgruppe.

Substituierte Alkylgruppen können durch Arylgruppen wie z.B. durch Phenyl- oder Tollyl-, durch Alkoxy-, wie z.B. durch die Äthoxy-, Isopropoxy-, Methoxy-, Butoxy- oder Pentoxygruppe oder durch Mercapto wie Thiomethyl- oder Thioäthyl substituiert sein. Das unsubstituierte Alkyl kann auch ringgeschlossen sein, wie z.B. als Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe. Die Alkylgruppe R_1 kann auch acylsubstituiert sein. Als Acyl kommen an sich alle Reste von physiologisch verträglichen Carbonsäuren infrage. Bevorzugt sind solche, die sich von Alkanoylsäuren mit 2-7 Kohlenstoffatomen ableiten, wie

- 8 -

909825/0552

Vorstand: Dr. Herbert Asmis - Dr. Christian Bruhn - Hans-Jürgen Hammann
Dr. Heinz Hanse - Karl Otto Mittelstaedt - Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkopff
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 99 I RB 280 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 85 - Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 2415/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

SI 14 N 3570

z.B. monobasische Alkanoylsäuren wie die Essig-, Propion-, Butter-, Isobutter-, α -Äthylbutter-, Pivalin-, Valerian-, Isovalerian-, α -Äthylvalerian-, Trimethylessig-, 2-Methylbutter- oder 3-Äthylbuttersäure, oder cyclische Säuren, vorzugsweise cycloaliphatische Säuren, wie die Cyclopropylidenessig-, Cyclohexylcarbon- oder Cyclohexylessigsäure oder auch carbocyclische Aryl- oder Aralkylsäuren wie die Benzoe, 2-, 3- oder 4-Methylbenzoësäure.

Geignete Alkalimetall-Basen zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens sind beispielsweise n-Butyllithium, tert.-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Lithiumdiäthylamid, Natriumamid, Kaliumamid und Kalium-tert-butylat.

Die Methode zur Alkylierung von Ketonen über die Zwischenstufe des Hydrazons ist zwar an sich bekannt (E.J. Corey and D. Enders, Tetrahedron Lett. 1976, 11), jedoch lassen die publizierten Ergebnisse keinen Rückschluß auf die Stereochemie der Alkylierung von Fünfring-Ketonen, speziell von 17-Ketosteroiden, zu.

Die von Corey et al. beschriebenen Alkylierungsreaktionen von substituierten Cyclohexanonen zeigen, daß der neue Alkylsubstituent axial eingeführt wird. Im Falle von 17-

- 9 -

909825/0552

2757157

Oxosteroiden wäre demzufolge die Alkylierung der quasi-axialen 16β -Position zu erwarten gewesen. Überraschenderweise wurde jedoch die nahezu ausschließliche Bildung der 16α -Alkylderivate gefunden.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird so durchgeführt, daß man das 17-Ketosteroid zunächst in das 17-Keto-N,N-dimethylhydrazon überführt. Hierzu wird das 17-Ketosteroid in einem protischen oder aprotischen Lösungsmittel, dessen Siedepunkt zweckmäßigerweise über 60°C liegen sollte, wie Methanol, Äthanol, Benzol, Toluol, Xylol, Hexamethylphosphortriamid, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran oder Acetonitril gelöst und in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie α -Ameisensäuretriaalkylester, z.B. α -Ameisensäuretriäthylester, mit Dimethylhydrazin längere Zeit in der Wärme umgesetzt. Die Reaktion ist in der Wärme nach 24 Stunden praktisch quantitativ abgelaufen.

Das so erhaltene 17-Keto-N,N-dimethylhydrazon wird anschliessend in einem aprotischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Diäthyläther, Dimethoxyäthan oder Hexamethylphosphortriamid oder Gemischen davon gelöst und langsam mit einer Alkalimetall-Base, wie z.B. Butyllithium, das

- 10 -

909825/0552

Vorstand: Dr. Herbert Asmis · Dr. Christian Brügel · Hans-Jürgen Hammann
Dr. Heinz Hanse · Karl Otto Mittelstaedt · Dr. Hans Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bonn/Asien
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 263 u. AG Kassel HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 63 30 11
Postcheck-Konto: Berlin-Vers 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 103 7006 00, Bankleitzahl 100 100 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241 5073, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 150 202 00

Seite 1 von 1

275/157

in einem inerten Lösungsmittel, wie Hexan gelöst ist, versetzt, wobei die Temperatur im Bereich zwischen -80 °C und +20 °C liegen sollte. Falls die benutzte Alkalimetallbase auch ohne Lösungsmittel benutzt werden kann, entfällt dieses Lösungsmittel im Reaktionsgemisch.

Zu diesem so vorbereiteten Reaktionsgemisch wird gleichfalls langsam das gewünschte Alkyhalogenid $R_1 Y$ gegeben, wobei die Alkylierung fast ausschließlich in 16α -Stellung erfolgt.

Nach erfolgter Alkylierung wird das Hydrazon wieder abgespalten. Hierzu wird das Hydrazon in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethoxyäthan, Hexamethylphosphortriamid, Aceton, Methanol, Äthanol oder Acetonitril, gelöst und mit einer wässrigen Lösung von Kupfer(II)-chlorid oder Natriumperjodat bei Raumtemperatur behandelt.

Die Schutzgruppe R_3 kann entweder unter den Bedingungen abgespalten werden, die nicht zur Einstellung des thermodynamischen Gleichgewichts an C-16 führen können, oder die Abspaltung dieser Schutzgruppe erfolgt erst dann, wenn nach Reduktion des C-17-Ketons eine Isomerisierung am C-16 nicht mehr stattfinden kann. Im letzteren Fall ist die

909825/0552

- 11 -

Vorstand: Dr. Herbert Asmis - Dr. Christian Brügel - Hans-Jürgen Hammann
 Dr. Heinz Hanne - Karl Otto Mittelstaedt - Dr. Horst Witzel
 Vorsitzender des Aufsichtsrates: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen
 Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkvara
 Handelsregister: AG Charlottenburg 13 HRB 283 e. AG Kosten HRB 0001

Postanschrift: SCHERING AG - D-8 Berlin 63 - Postfach 63 03 11
 Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 120 100 10
 Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 700 00, Bankleitzahl 109 000 00
 Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
 Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
 Konto-Nr. 14-352, Bankleitzahl 100 202 00

50 FM 97 3570

- XI -
12

2757157

Entfernung der Schutzgruppe nach bekannten Verfahren ohne
weiteres möglich.

Die Reduktion der 17-Ketogruppe erfolgt nach an sich be-
kannten Methoden. Gut geeignet ist die Reduktion mit
komplexen Metallhydriden, wie Natriumborhydrid, in Methanol
oder einem anderen protischen Lösungsmittel und Lithium-
aluminiumhydrid in einem Äther wie Tetrahydrofuran oder
Dioxan.

Soll eine gegebenenfalls vorhandene Tetrahydropyranyl-
gruppe abgespalten werden, so erwärmt man das Tetrahydro-
pyranyl-17-keto-16 α -alkylsteroid kurzfristig über Raum-
temperatur in einem Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran,
in Gegenwart von Wasser und Kupfer(II)-chlorid. Die Ab-
spaltung ist bei ca. 50 °C bereits nach wenigen Stunden voll-
ständig, ohne daß dabei eine Isomerisierung des 16-
Substituenten beobachtet wird.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist zwar auch ein mehr-
stufiges Verfahren, jedoch liefert es im Verhältnis zu
den bekannten Verfahren wesentlich höhere Gesamtausbeuten
an dem gewünschten 16 α -Alkylsteroid. Die Stereoselektivität
der erfindungsgemäßen Reaktion beträgt 94-96 %,

- 12 -

909825/0552

Vorstand: Dr. Herbert Asmis · Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Hanse · Karl Otto Mittelholzschied · Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Dierkshagen
Handelsregister: AG Charlottenburg 63 HRB 223 u. AG Kamen HRB 0051

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 63 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 08
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft – Frankfurter Bank –, Berlin,
Konto-Nr. 14-302, Bankleitzahl 100 202 00

SI 74 IV 35718

- 12 -

43

2757157

**Das erfindungsgemäße Verfahren hat weiterhin den Vorteil,
daß es von leicht zugänglichen 17-Ketosteroïden ausgeht.**

**Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen sind ent-
weder selbst pharmakologisch wirksam oder dienen als
Zwischenprodukte zur Herstellung von bekannten Wirkstoffen.**

**Die nachfolgenden Beispiele sollen das erfindungsgemäße
Verfahren erläutern.**

- 13 -

909825/0552

Vorstand: Dr. Herbert Aamis - Dr. Christian Drebs - Hans-Jürgen Manns
Dr. Heinz Manns - Karl Otto Mittelkonscheid - Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkopf
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 50 HRB 283 u. AG Kamen HRD 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 109 700 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5003, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-302, Bankleitzahl 100 202 00

SA FR IV 3578

2757157

Beispiel 1

- a) Eine Lösung von 20 g β -Äthoxy-5-androsten-17-on in 400 ml Äthanol, 60 ml Dimethylhydrazin und 12 ml ortho-Ameisensäuretriäthylester wird 30 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man in ca. 2 l Wasser, extrahiert mit Essigester, wäscht die Essigesterextrakte mit gesättigter Kochsalzlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Der ölige Rückstand wird aus Acetonitril kristallisiert. Man erhält 21,0 g β -Äthoxy-5-androsten-17-on-N,N-dimethylhydrazone vom Schmelzpunkt 97-98 °C.
- b) Eine Lösung von 5 g β -Äthoxy-5-androsten-17-on-N,N-dimethylhydrazone in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran wird bei 0 °C tropfenweise mit 13 ml einer 15%igen Lösung von n-Butyllithium in Hexan versetzt. Nach Zugabe röhrt man 60 Minuten bei 0 °C, tropft anschließend 1,3 ml Methyljodid bei 0 °C dazu und röhrt weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung gießt man in gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung und extrahiert mit Essigester. Das Rohprodukt wird aus Acetonitril kristallisiert. Man erhält 5,0 g β -Äthoxy-16 α -methyl-5-androsten-17-on-N,N-dimethylhydrazone vom Schmelzpunkt 124,5-125,5 °C.

- 14 -

909825/0552

Vorstand: Dr. Herbert Asmis · Dr. Christiane Brünn · Hans-Jürgen Hammann
 Dr. Heinz Hammes · Karl Otto Mittelstaedt · Dr. Horst Witzel
 Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
 Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
 Handelsregister: AG Charlottenburg 10 HHA 283 u. AG Kamen HRB 0051

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 63 · Postfach 63 03 11
 Postscheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
 Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
 Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
 Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
 Konto-Nr. 14-3-2, Bankleitzahl 100 202 00

SA FM IV 33718

c) Eine Lösung von 1,4 g 3ß-Äthoxy-16α-methyl-5-androsten-17-on-N,N-dimethylhydrazone in 63 ml Tetrahydrofuran und 12 ml Wasser wird mit einer Lösung von 1,48 g Kupfer(II)-chlorid in 19 ml Wasser versetzt und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gießt man in Wasser, extrahiert mit Essigester, wäscht die Essigesterextrakte mit gesättigter Kochsalz-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt am Rotationsverdampfer ein. Nach Kristallisation aus Diisopropyläther erhält man 1,25 g 3ß-Äthoxy-16α-methyl-5-androsten-17-on vom Schmelzpunkt 83-84 °C.

Beispiel 2

- a) Unter den Bedingungen des Beispiels 1a) erhält man aus 20 g 3ß-Tetrahydropyran-2-yloxy-5-androsten-17-on 20,5 g eines Isomerengemisches von 16α-Methyl-3ß-tetrahydropyran-2-yloxy-5-androsten-17-on-N,N-dimethylhydrazons mit den Schmelzpunkten 127-128 und 143-146 °C.
- b) Unter den Bedingungen des Beispiels 1b) erhält man aus 5 g des zuvor erhaltenen Hydrazons mit Methyljodid 4,95 g 16α-Methyl-3ß-tetrahydropyran-2-yloxy-5-androsten-17-on-N,N-dimethylhydrazon vom Schmelzpunkt 159-161 °C.

nachrichtlich
gemeldet

- 15 -

909825/0552

c) Unter den Bedingungen des Beispiels 1c) erhält man aus 3,0 g des zuvor erhaltenen Hydrazons 2,4 g 16α-Methyl-3β-tetrahydropyran-2-yloxy-5-androsten-17-on vom Schmelzpunkt 176-177 °C.

nachfraglich
geändert

Beispiel 3

3 g 16α-Methyl-3β-tetrahydropyran-2-yloxy-5-androsten-17-on-N,N-dimethylhydrazone werden in 30 ml Tetrahydrofuran und 16 ml Wasser gelöst und nach Zugabe von 5 g Kupfer(II)-chlorid 4 Stunden bei 50 °C gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 2,1 g 3β-Hydroxy-16α-methyl-5-androsten-17-on vom Schmelzpunkt 137-139 °C.

Beispiel 4

- a) Unter den Bedingungen des Beispiels 1a) erhält man aus 5 g Östron-3-methyläther nach Kristallisation aus Acetonitril 5,6 g 3-Methoxy-1,3,5(10)-östratrien-17-on-N,N-dimethylhydrazone vom Schmelzpunkt 85-86 °C.
- b) Eine Lösung von 20,4 g 3-Methoxy-1,3,5(10)-östratrien-17-on-N,N-dimethylhydrazone in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran wird unter den Bedingungen des Beispiels 1b) metalliert und mit 9,2 ml Bromäthan umgesetzt. Man erhält

- 15 -

17

2757157

20,2 g 16 α -Äthyl-3-methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17-on-
N.N-dimethylhydrazon vom Schmelzpunkt 101-103 °C.

c) 20.2 g des zuvor erhaltenen 16 α -Methyldihydrazons wird unter den Bedingungen des Beispiels 1c) umgesetzt. Das so erhaltene Rohprodukt wird in Äthanol gelöst und mit Diisopropyläther kristallisiert. Man erhält 16,0 g 16 α -Äthyl-3-methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17 β -on als farbloses Öl.

UV: $\epsilon_{280} = 2\ 300$.



Beispiel 5

16,0 g 16 α -Äthyl-3-methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17 β -on werden in 200 ml Äthanol gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 2,1 g Natriumborhydrid in 100 ml 80 %iger wässrigem Äthanol unter Eiskühlung versetzt. Man röhrt 16 Stunden bei Raumtemperatur, versetzt anschliessend vorsichtig mit 1n-Salzsäure, gießt in Wasser und extrahiert mit Essigester. Man erhält nach Kristallisation aus Diisopropyläther 12,2 g 16 α -Äthyl-3-methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17 β -ol vom Schmelzpunkt 75-76 °C.

- 17 -

909825/0552

Vorstand: Dr. Horst Aach - Dr. Christian Brügel - Hans-Jürgen Manns
Dr. Heinz Hanne - Karl Otto Mittelstaedt - Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Dierphagen
Handelsregister: AG Charlottenburg 83 I KB 283 u. AG Kamen HRA 0051

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 03 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-109, Bankleitzahl 150 103 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 700 00, Bankleitzahl 100 100 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 2417/2008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-382, Bankleitzahl 100 202 00